





PHENOXYPROPANOLAMINES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

Patent number: WO0144227
Publication date: 2001-06-21
Inventor: BOVY PHILIPPE R (FR); VENIER OLIVIER (FR); CECCHI ROBERTO (IT)
Applicant: SANOFI SYNTHELABO (FR); BOVY PHILIPPE R (FR); VENIER OLIVIER (FR); CECCHI ROBERTO (IT)
Classification:
- **international:** C07D401/04; A61K31/4545; A61K31/4523; A61P1/00; C07D401/14; C07D211/58
- **european:** C07D401/04, C07D401/14
Application number: WO2000FR03559 20001215
Priority number(s): FR19990015933 19991217

Cited documents:

 DE3524955
 EP0095454
 US5627196
 WO9965895

Abstract of WO0144227

The invention concerns phenoxypropanolamines of formula (I) wherein: R1 represents a hydrogen, a -S(O)z-(C1-C4)Alk-R' group, R' being H, phenyl or (C1-C4) alkoxy, -NHSO2-(C1-C4) Alk, NHCO(C1-C4) Alk; m and n are each independently 0, 1 or 2; R2 and R3 represent independently a hydrogen, a (C5-C6) alkyl, (C3-C6) cycloalkyl, (C1-C4) alkoxy, hydroxy(C1-C4)alkyl, (C1-C4) alkoxy-(C1-C4)alkyl, mono- or di-(C1-C4)Alk-amino(C1-C4)alkyl, pyrrolidino-(C1-C4)alkyl, phenylamino, (C2-C4)alkenyl group, or an aromatic or heteroaromatic group substituted or not with a group R4; R2 and R3 can also together constitute a saturated or unsaturated cycle of 3 to 6 atoms capable of bearing a (C1-C4) alkyl, amino(C1-C4)alkyl, carbamoyl or benzyl substituent; R4 represents a hydrogen or a halogen, a -CO(C1-C4)Alk group or a -NHSO2-(C1-C4)Alk group; a (C1-C4)Alk group, a (C1-C4)alkoxy group, a halogen, -COOH, -COO(C1-C4)Alk, -CN, -CONR3R4, -NO2, -SO2NH2, -NHSO2(C1-C4)Alk; z is 1 or 2; and their salts and solvates. Said compounds have an agonist activity with respect to beta -3 adrenergic receptors.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 juin 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/44227 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 401/04, A61K 31/4545,
31/4523, A61P 1/00, C07D 401/14, 211/58

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03559

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): BOVY,
Philippe, R. [BE/FR]; 13, rue du 4 Septembre, F-78750
Mareil Marly (FR). CECCHI, Roberto [IT/IT]; Piazza
P. Gobetti 1D, I-26900 Lodi (IT). VENIER, Olivier
[FR/FR]; 6, rue de l'Amiral Courbet, F-94160 Saint
Mandé (FR).

(22) Date de dépôt international:
15 décembre 2000 (15.12.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

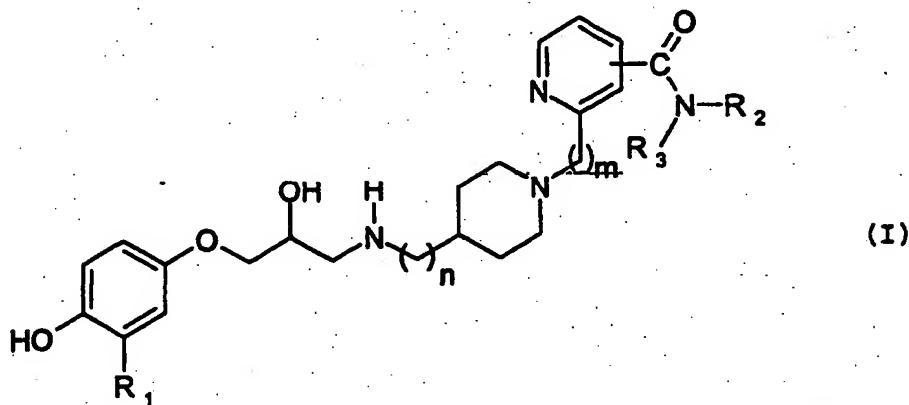
(30) Données relatives à la priorité:
99/15933 17 décembre 1999 (17.12.1999) FR

(74) Mandataire: VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHENOXYPROPANOLAMINES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre: PHENOXYPROPANOLAMINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns phenoxypropanolamines of formula (I) wherein: R₁ represents a hydrogen, a -S(O)_z-(C₁-C₄)Alk-R' group, R' being H, phenyl or (C₁-C₄) alkoxy, -NHSO₂-(C₁-C₄) Alk, NHCO(C₁-C₄) Alk; m and n are each independently 0, 1 or 2; R₂ and R₃ represent independently a hydrogen, a (C₂-C₆) alkyl, (C₃-C₆) cycloalkyl, (C₁-C₄) alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄) alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, mono- or di-(C₁-C₄)Alk-amino(C₁-C₄)alkyl, pyrrolidino-(C₁-C₄)alkyl, phenylamino, (C₂-C₄)alkenyl group, or an aromatic or heteroaromatic group substituted or not with a group R₄; R₂ and R₃ can also together constitute a saturated or unsaturated cycle of 3 to 6 atoms capable of bearing a (C₁-C₄) alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl, carbamoyl or benzyl substituent; R₄ represents a hydrogen or a halogen, a -CO(C₁-C₄)Alk group or a -NHSO₂-(C₁-C₄)Alk group; a (C₁-C₄)Alk group, a (C₁-C₄)alkoxy group, a halogen, -COOH, -COO(C₁-C₄)Alk, -CN, -CONR₂R₄, -NO₂, -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄)Alk; z is 1 or 2; and their salts and solvates. Said compounds have an agonist activity with respect to β-3 adrenergic receptors.

(57) Abrégé: L'invention concerne des phénoxypropanolamines de formule (I) dans laquelle R₁ représente un hydrogène, un groupe -S(O)_z-(C₁-C₄)Alk-R', R' étant H, phényle ou (C₁-C₄)alcoxy, -NHSO₂-(C₁-C₄)Alk, NHCO(C₁-C₄)Alk; m et n sont chacun indépendamment 0, 1 ou 2; R₂ et R₃ représentent indépendamment un hydrogène, un groupe (C₂-C₆)alkyle, (C₃-C₆)cycloalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy-(C₁-C₄)alkyle, mono- ou di-(C₁-C₄)Alk-amino(C₁-C₄)alkyle, pyrrolidino(C₁-C₄)alkyle, phénylamino, (C₂-C₄)alkényle, un groupe aromatique ou hétéroaromatique substitué ou non par un groupe R₄, un groupe aralkyle ou hétéroaralkyle substitué ou non par un groupe R₄; R₂ et R₃ peuvent

[Suite sur la page suivante]

WO 01/44227 A1



(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

aussi ensemble constituer un cycle saturé ou insaturé de 3 à 8 atomes pouvant porter un substituant (C₁-C₄)alkyle, amino(C₁-C₄)alkyle, carbamoyle ou benzyle; R₄ représente un hydrogène ou un halogène, un groupe -CO(C₁-C₄)Alk ou un group -NHSO₂(C₁-C₄)Alk; un groupe (C₁-C₄)Alk, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un halogène, -COOH, -COO(C₁-C₄)Alk, -CN, -CONR₃R₄, -NO₂, -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄)Alk; z est 1 ou 2; et leurs sels ou solvates. Les composés possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs β-3 adrénergiques.

PHENOXYPROPANOLAMINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

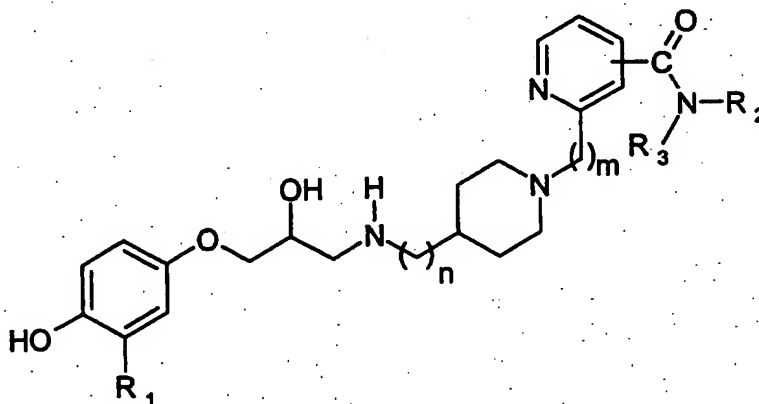
La présente invention concerne de nouvelles phénoxypropanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des intermédiaires dans ce procédé.

BE902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité β_1 -bloquante et α -bloquante.

J. Org. Chem., 1988, 63:889 :894, décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

Il a été maintenant trouvé que des phénoxypropanolamines portant un radical 1-(pyrid-2-yl)-pipéridin-4-yl sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs β_3 -adrénergiques.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des phénoxypropanolamines de formule (I)



dans laquelle

R_1 représente un hydrogène, un groupe $-S(O)_2-(C_1-C_4)Alk-R'$, (R' étant H, phényle ou $(C_1-C_4)alcoxy$), $-NH SO_2-(C_1-C_4)Alk$, $NHCO(C_1-C_4)Alk$;

m et n sont chacun indépendamment 0, 1 ou 2 ;

R_2 et R_3 représentent indépendamment un hydrogène, un groupe $(C_5-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$, $(C_1-C_4)alcoxy$, hydroxy(C_1-

- C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy-(C₁-C₄)alkyle, mono- ou di-(C₁-C₄)Alk-amino(C₁-C₄)alkyle, pyrrolidino(C₁-C₄)alkyle, phénylamino, (C₂-C₄)alkenyle, un groupe aromatique ou hétéroaromatique substitué ou non par un groupe R₄, un groupe aralkyle ou hétéroaralkyle substitué ou non par un groupe R₄ ; R₂ et R₃ ne pouvant représenter simultanément l'hydrogène ;
- R₂ et R₃ peuvent aussi ensemble constituer un cycle saturé ou insaturé de 3 à 8 atomes pouvant porter un substituant (C₁-C₄)alkyle, amino(C₁-C₄)alkyle, carbamoyle ou benzyle, ;
- 10 R₄ représente un hydrogène ou un halogène, un groupe -CO(C₁-C₄)Alk ou un groupe -NHSO₂-(C₁-C₄)Alk ; un groupe (C₁-C₄)Alk, un groupe (C₁-C₄)alkoxy, -COOH, -COO(C₁-C₄)Alk, -CN, -CONR₃R₄, -NO₂, -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄)Alk ;
- z est 1 ou 2 ;
- 15 et leurs sels ou solvates.

Dans la présente description le terme « (C₁-C₄)Alk » désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C₁-C₄ saturé à chaîne droite ou ramifiée. Dans la présente description le terme « aralkyle » désigne un radical divalent

20 alkyle saturé à chaîne droite ou ramifiée porteur d'un noyau aromatique. Dans la présente description le terme « hétéroaralkyle » désigne un radical divalent alkyle saturé à chaîne droite ou ramifiée porteur d'un noyau hétéroaromatique.

- 25 Les sels des composés de formule (I) et (Ia) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le
- 30 citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I) ou (Ia) tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition
- 35 avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides

camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

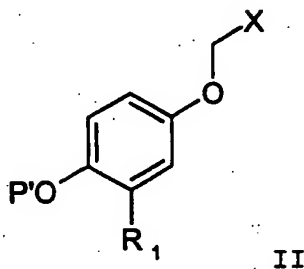
De plus, lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence celles avec des métaux alcalins tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus aux carbones asymétriques ou au groupe sulfinyle dans la signification de R_1 , dans une proportion quelconque, sont partie de la présente invention.

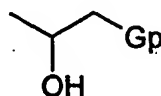
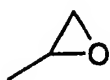
Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) où le groupe CONR_2R_3 est dans la position 5 de la pyridine.

D'autres composés préférés encore sont ceux où m est zéro.

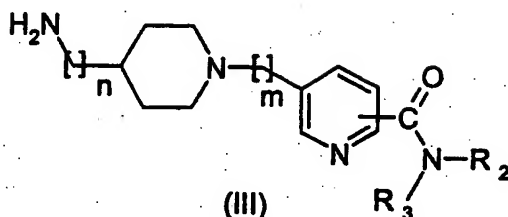
Les composés de formule (I) peuvent être préparés en traitant un composé de formule (II) :



dans laquelle R_1 est tel qu'indiqué ci-dessus, P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b)



où Gp est un groupe partant tel que le tosylate, le mésylate ou un halogène,
avec une amine de formule (III)



où n, m et CONR_2R_3 sont tels que définis ci-dessus, en
clivant le groupe P' selon les méthodes usuelles et
10 éventuellement transformant le composé de formule (I) ainsi
obtenu en un de ses sels.

Plus particulièrement, la réaction entre les composés de
formule (II) et (III) est réalisée dans un solvant organique,
tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol et
15 l'isopropanol ; le diméthylsulfoxyde ; un éther linéaire ou
cyclique ; un amide comme le diméthylformamide ou le
diméthylacétamide ; en utilisant des quantités au moins
équimoléculaires des réactifs, éventuellement en faible excès
d'amine.

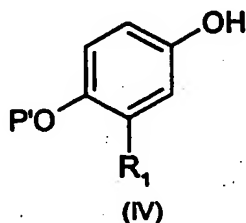
20 La température de la réaction est comprise entre la
température ambiante et la température de reflux du solvant
choisi.

Comme groupes protecteurs P', on peut utiliser les
groupes protecteurs usuels pour les groupes hydroxy tels que
25 par exemple le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le benzyle.

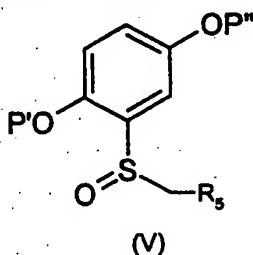
Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon
les méthodes habituelles pour le groupe protecteur choisi ;
dans le cas du groupe benzyle par exemple par hydrogénation
en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C dans un solvant
30 convenable ; dans le cas du méthoxyéthoxyméthyle (MEM) on

peut par contre utiliser un acide tel que l'acide trifluoroacétique.

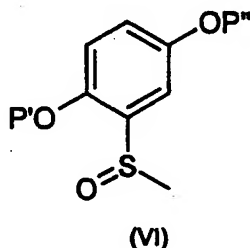
La plupart des époxydes de formule (II) sont des composés connus en littérature ou bien ils peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux décrits dans la littérature. Certains époxydes de formule (II) sont par exemple décrits dans WO 96/04233 et dans US 4,396,629. Selon ces méthodes, d'autres époxydes de formule (II) où R_1 est un groupe $S(O)(C_1-C_4)Alk-R'$ peuvent être préparés à partir de phénols de formule (IV).



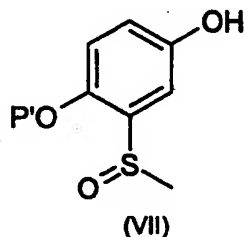
Les phénols de formule (IV) peuvent être préparées par déprotection sélective des composés de formule (V) où R_5 représente un groupe $(C_2-C_4)Alk-R'$ et P' représente un groupe protecteur tel que le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le para-méthoxybenzyle (pMB). Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles connues de l'homme du métier pour le groupe protecteur choisi ; dans le cas du para-méthoxybenzyle (pMB) on peut utiliser un acide tel que l'acide trifluoroacétique.



Les composés de formule(V) peuvent être préparés par alkylation de composés de formule (VI) au moyen d'une base forte, en présence d'un agent alkylant ; par exemple, au moyen de di-iso-propylamidure de lithium et d'iodure de méthyle dans le tétrahydrofurane à -50°C.



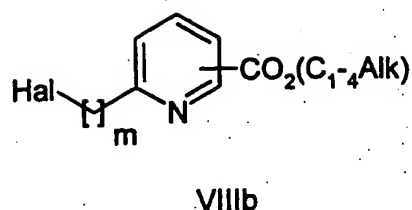
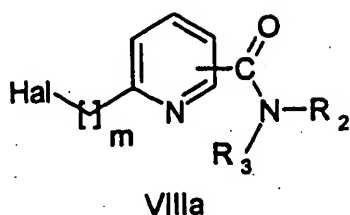
Les composés de formule(VI) peuvent être préparés par protection de la fonction phénol de composés de formule (VII), ou P'' représente un groupe protecteur tel que le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le para-méthoxybenzyle (PMB) ; par exemple, par action de chlorure de para-méthoxybenzyle en présence d'une base tel que l'hydrure de sodium, dans un solvant comme le diméthylformamide.



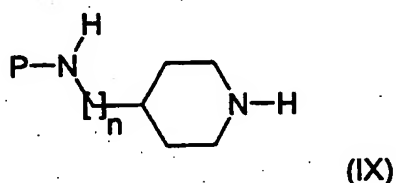
La plupart des phénols de formule (VII) sont des composés connus en littérature ou bien ils peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux décrits dans la littérature. Certains phénols de formule (VII) sont par exemple décrits dans WO 96/04233 et dans US 4,396,629.

20

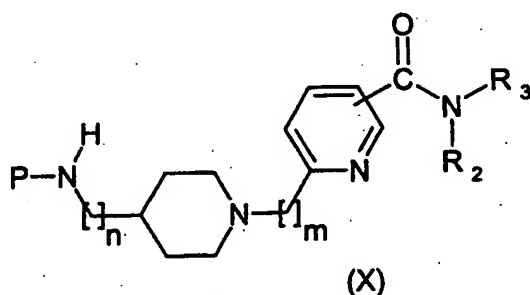
Les amines de formule (III) peuvent être préparées par réaction des pyridines convenables de formule (VIIIa) ou (VIib).



Où Hal représente un halogène et CONR_2R_3 et m sont tels que
définis ci-dessus, avec une pipéridine de formule (IX) ci-
5 dessous



Où n est tel que défini ci-dessus et P représente un groupe
10 protecteur, dans un solvant organique en présence d'une base,
suivie par clivage du groupe P des composés de formule (X)
ainsi obtenus.



15

Le groupe amide CONR_2R_3 est introduit sur la pyridine
par formation d'un lien amide entre un acide carboxylique et
l'amine appropriée, éventuellement protégée sur les groupes
fonctionnels pouvant interférer, en présence d'agent de
20 couplage tel que 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-
éthylcarbodiimide (DCI), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-
hydroxy-benzotriazole (HOBt), (benzotriazol-1-yloxy) tris-

(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP).

Comme solvant de réaction, on peut bien utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un
5 solvant chloruré tel que le dichlorométhane.

Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

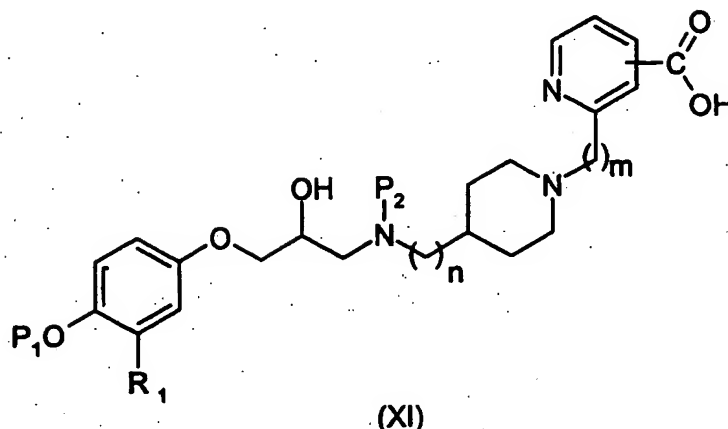
La réaction de condensation ci-dessus est complétée en
10 quelques heures, normalement en 2-12 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

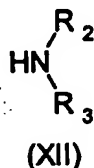
Comme groupes protecteurs P, on peut utiliser les
15 groupes protecteurs usuels pour les amines tels que par exemple le tert-butoxycarbonyle, l'acétyle, le carbobenzyloxy.

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles décrites suivant le groupe
20 protecteur choisi ; dans le cas du tert-butoxycarbonyle par exemple, le clivage est normalement effectué par hydrolyse acide.

Par ailleurs, les composés de formule (I) peuvent être préparés en traitant l'acide de formule (XI) :



5 dans laquelle n, m et R₁ sont tel que définis ci-dessus, P₁ et P₂ sont des groupes protecteurs, avec une amine de formule (XII) en présence d'un agent de couplage,



10 où R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, en clivant les groupes P₁ et P₂ selon les méthodes usuelles et éventuellement transformant le composé de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels.

15 Plus particulièrement, la réaction entre les composés de formule (XI) et (XII) est réalisée dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloruré tel que le dichlorométhane.

En présence d'un agent de couplage tel que DCI, DCC, EDCI, HOBt, BOP.

20 Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La formation de l'amide ci-dessus est complétée en quelques heures, normalement en 12-24 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant
5 choisi.

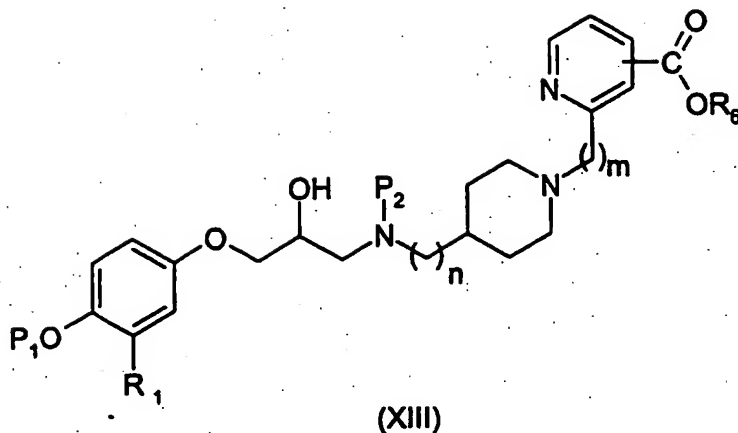
Comme groupes protecteurs P_1 , on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les groupes hydroxy tels que par exemple le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le benzyle.

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon
10 les méthodes habituelles pour le groupe protecteur choisi ; dans le cas du groupe benzyle par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C dans un solvant convenable ; dans le cas du méthoxyéthoxyméthyle (MEM) on peut par contre utiliser un acide tel que l'acide
15 trifluoroacétique.

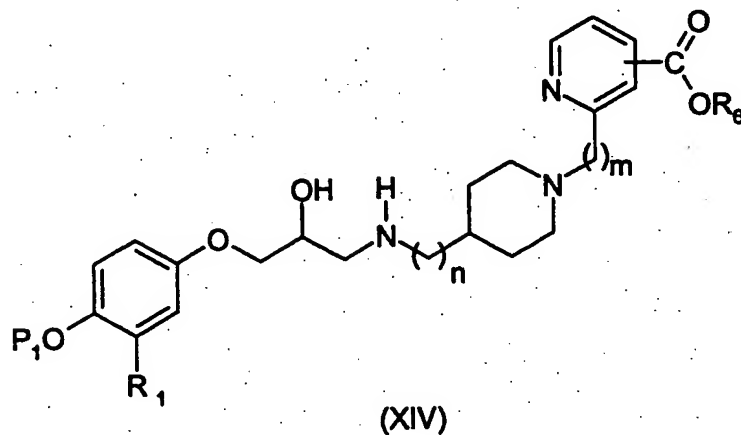
Comme groupes protecteurs P_2 , on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les amines tels que par exemple le tert-butoxycarbonyl, l'acétyl, le carbobenzyloxy.

20 Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles décrites le groupe protecteur choisi ; dans le cas du tert-butoxycarbonyl par exemple, le clivage est normalement effectué par hydrolyse acide.

25 Les acides de formule (XI) peuvent être préparées par hydrolyse des esters (XIII) dans laquelle R_6 représente un groupe C_{1-6} alkyl, selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple, par traitement par une base telle que la soude dans un mélange de solvant telle que le méthanol, l'eau
30 et le tétrahydrofuranne.



Les esters de formule (XIII) peuvent être préparés par protection de la fonction amine secondaire des esters (XIV) dans laquelle R_6 représente un groupe C_{1-6} alkyl, selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple, par action du di-tert-butyl dicarbonate dans un solvant telle que l'acétate d'éthyle.



La préparation des esters de formule (XIV) est décrite dans WO 99/65895.

Les composés de formule (I) ont montré une affinité très puissante vis-à-vis des récepteurs β_3 .

L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité β_3 a été mise en évidence à l'aide d'essais in vitro sur le colon humain selon la méthode décrite dans EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122 : 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) sont beaucoup plus actifs sur le côlon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) et permettent d'envisager leur utilisation comme médicaments à action β_3 .

De plus, les composés de formule (I) sont peu toxiques ; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur β_3 trouvent leur application. Les composés de formule (I), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable, comme modulateurs de la motricité intestinale, comme lipolytiques, agents anti-obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomateux, cicatrisants, anti-dépressants, comme inhibiteur des contractions utérines, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchements précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

L'utilisation des composés de formule (I) ci-dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose

peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement
5 administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiquement dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

10 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule (I) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement
20 acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes
25 par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les
30 formes d'administration rectale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique
35 ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou

d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, 10 acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des 15 agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou 20 onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple, sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la 25 température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de 30 dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs 35 supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action β_3 -agoniste, qui comprend administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marquées par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

Les composés de formule (I) se lient au récepteur β_3 -adrénergiques. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison (« binding »), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent mieux l'invention. Les spectres de masse (non indiqués) ainsi que les ions moléculaires $[M+H]^+$ confirment la structure des composés.

25 PREPARATION 1

4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-tert-butyl-dicarbonate dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un

mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10 %. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre. P.f. 157-160°C.

5 PREPARATION 2

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-aminocarbonylpyridi-2-yl)-pipéridine.

On chauffe à 80°C pendant 18 heures un mélange de 3 g (0,015 mole) du produit de la préparation 1, 1,5 g (0,015 mole) de triéthylamine et 2,34 g (0,015 mole) de 6-chloronicotinamide dans 60 ml de diméthylformamide. Après refroidissement on ajoute de l'eau et on filtre le produit. On obtient ainsi 2,8 g du composé du titre. P.f. 255°C déc.

15 PREPARATION 3

4-amino-1-(5-aminocarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hémihydraté.

On mélange 1,84 g (0,0057 mole) de produit de l'exemple 1 et 50 ml d'acétate d'éthyle. On y ajoute 50 ml d'une solution 3N d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle sous agitation et on laisse agiter à la température ambiante pendant 10 heures. On filtre et on lave à l'acétone. On obtient ainsi 1,67 g du composé du titre. P.f. 290°C déc.

25

PREPARATION 4

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

On fait réagir un mélange comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique au lieu du 6-chloronicotinamide. Après refroidissement, on y ajoute de l'eau, on extrait l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre. P.f. 140-142°C.

PREPARATION 5

4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hydraté.

- 5 En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 3 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le composé du titre. P.f. 148-150°C.

PREPARATION 6

- 10 (2S)-4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.

On dissout sous agitation et atmosphère d'azote 0,71 g de NaH au 60% (0,0177 mole) dans 15 ml de diméthylformamide on ajoute lentement (pendant 30 minutes) 4,45 g (0,0169 mole) de 15 4-benzyloxy-3-méthylsulfinylphénol (préparé selon le procédé décrit dans US 4,396,629) dans 35 ml de diméthylformamide et après, 4,40 g (0,0169 mole) de S(+)-glycildylnosilate dans 10 ml de diméthylformamide. Après l'introduction du dernier réactif le mélange est laissé réagir à température ambiante 20 pendant 3 heures. On ajoute de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH₂Cl₂ : MeOH = 97/3. $[\alpha]_{365nm} = -14,3^\circ$; $[\alpha]_{436nm} = -3,9^\circ$ (C=1% en CH₃OH, t=20°). On obtient le composé du titre.

- 25 Le produit ainsi obtenu est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes :

- phase stationnaire chirale : CHIRALCEL OD-H
- phase mobile : hexane/éthanol = 80/20 (0.5 ml/min).

On observe deux pics et TR₁ = 20,780 min. et TR₂ = 23,900 30 min. correspondant aux diastéréoisomères ayant différente configuration à l'atome de soufre.

PREPARATION 7

- 35 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl) piperidine

Une solution de 1.88g de 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-éthoxycarbonylpyridi-2-yl)piperidine, (5.4 mmol) dans un mélange de 80 mL de méthanol, 90 mL d'une solution aqueuse molaire de soude et 30 mL de tétrahydrofurane est mis sous agitation pendant 26 heures, puis acidifiée jusqu'à pH=6 au moyen d'une solution aqueuse molaire d'acide chlorhydrique. La solution est ensuite basifiée jusqu'à pH=8 au moyen d'une solution saturée aqueuse de carbonate de sodium. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite et on acidifie la solution aqueuse jusqu'à pH=4 au moyen d'une solution aqueuse à 10% d'acide citrique. Le précipité formé est filtré, puis lavé au méthanol froid pour donner la 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl)piperidine sous forme d'un solide beige (1.75 g, 100 %). $[M+H^+]=322.4$

PREPARATION 8

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine

Une solution de 0.4 g de 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl)piperidine (1.24 mmol), de 0.826 g de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexa fluorophosphate (1.86 mmol), de 0.408 mL de pipéridine (3.72 mmol) et de 0.4 mL de triéthylamine dans 8ml de dichlorométhane est mise sous agitation pendant 4 heures. De l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. La 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine est obtenu sous forme d'une huile (0.475 g, 98 %) après purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 96/4). $[M+H^+]=389.3$

PREPARATION 9

4-amino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine

Une solution de 0.475 g de 4-tert-butoxycarbonyl amino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine (1.24 mmol) et de 5 mL d'acide trifluoroacétique dans 20 mL de dichlorométhane est mise sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis repris au dichlorométhane. La solution est basifiée (pH=9) au moyen d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite cinq fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. La 4-amino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine est obtenu sous forme d'une huile (0.310 g, 88 %). $[M+H^+]=289.4$

15 PREPARATION 10

3-[1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidininyl amino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol

Une solution de 0.1 g de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène (0.31 mmol) et de 0.173 g de 4-amino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)piperidine (0.62 mmol) dans 15 mL d'éthanol est porté au reflux pendant 17 heures, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le 3-[1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidinylamino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol est obtenu sous forme d'une huile (0.140 g, 73 %) après purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 95/5). $[M+H^+]=607.5$

EXEMPLE 1

30 3-[1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidininyl amino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

Une solution de 0.14 g de 3-[1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidinylamino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol (0.31 mmol) dans 4 mL d'acide trifluoroacétique est chauffée pendant 6 heures à

65°C, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le 3-[1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidinylamino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol est obtenu sous forme de tritri-fluoroacétate (0.1 g, 50%) après purification sur HPLC/MS préparative et évaporation des solvants.

Appareils : Deux pompes Shimatzu LC8 couplées à un spectromètre de masse API 100 PE sciex. Un contrôleur SCL-10A. Un injecteur-collecteur de fractions Gilson 215.

10 Phase stationnaire : YMC-Guardpack ODS, 50x20mm, S-5µm, 120A

Phase mobile : Eluant A : H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

Eluant B : H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

Débit : 30mL/min

Gradient d'élution :

15

t (en min)	%A	%B
0	90	10
3	90	10
11	10	90
13	10	90

TR = 6.05 min, [M+H⁺]=517.4.

Le produit purifié a été analysé par HPLC aux conditions suivantes.

20 Appareils : Deux pompes Shimatzu LC8 couplé à un détecteur UV SPD10-A et à un spectromètre de masse API 100 PE sciex. Un contrôleur SCL-10A. Un injecteur-collecteur de fractions Gilson 215.

Phase stationnaire : YMC-Pack FL-ODS, 50x4.6mm, S-5µm, 120A

25 Phase mobile : Eluant A : H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

Eluant B : H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

Débit : 3mL/min

Gradient d'élution :

t (en min)	%A	%B
0	90	10
1	90	10
9	10	90
10	10	90

TR = 4.07 min, $[M+H^+]=517.4$.

EXEMPLE 2

5 3-[1-(5-benzylaminocarbonylpyridi-2-yl)-4-piperidininyl
amino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et
son tritrifluoroacétate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant
la 4-amino-1-(5-benzylaminocarbonylpyridi-2-yl)piperidine au
10 lieu de la 4-amino-1-(5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl)
piperidine dans la préparation 10 on obtient le composé du
titre.

TR = 4.57 min, $[M+H^+]=539.4$.

15 EXEMPLE 3

3-[1-[5-(3-methoxyphenyl)aminocarbonylpyridi-2-yl]-4-
piperidininyl amino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-
phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant
20 la 4-amino-1-[5-(3-méthoxyphenyl)aminocarbonylpyridi-2-
yl]piperidine au lieu de la 4-amino-1-(5-piperidin-1-
ylcarbonylpyridi-2-yl) piperidine dans la préparation 10 on
obtient le composé du titre.

TR = 4.93 min, $[M+H^+]=555.3$.

25

EXEMPLE 4

3-[1-[5-benzylaminocarbonylpyridi-2-yl]-4-
piperidininylaminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-
phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

En opérant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant la 4-aminométhyl-1-benzylpiperidine au lieu de 4-amino-1-benzylpiperidine dans la préparation 1 on obtient le composé du titre. TR = 4.81 min, $[M+H^+]=553.2$.

5

EXEMPLE 5

3-[1-[5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininylaminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

10 En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant la 4-aminométhyl-1-benzylpiperidine au lieu de 4-amino-1-benzylpiperidine dans la préparation 1 on obtient le composé du titre. TR = 4.16 min, $[M+H^+]=531.3$

15 EXEMPLE 6

3-[1-[5-(3-methoxyphenyl)aminocarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininylaminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

20 En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant la 4-aminométhyl-1-benzylpiperidine au lieu de 4-amino-1-benzylpiperidine dans la préparation 1 on obtient le composé du titre. TR = 5.10 min, $[M+H^+]=569.4$.

PRÉPARATION 11

25 3-[1-[5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl]-4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol

Une solution de 0.9 g de 3-[1-[5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl]-4-piperidininylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol (1.55 mmol) et de 0.37 g de di-tert-butyl dicarbonate (1.705 mmol) dans l'acétate d'éthyle (25mL) est
30 portée au reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante et addition d'eau, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases
35 organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et

les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 3-[1-[5-éthoxycarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol est obtenu sous forme d'une poudre
5 blanche (0.32 g, 30%) après purification sur gel de silice (25g SiO₂, éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 / 2).
[M+H⁺]=682.5.

10 PRÉPARATION 12

3-[1-[5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol.

Une solution de 5g de 3-[1-[5-éthoxycarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol (7,34 mmol) dans un
15 mélange de méthanol (200mL) de tétrahydrofurane (100mL) et d'une solution aqueuse de soude 1N (55mL, 4éq.) est chauffée pendant 18 heures à 50°C. Après retour à température
20 ambiante, une solution 1N d'acide chlorhydrique est additionnée jusqu'à pH1, puis on ajout une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH8. Les solvants volatils sont évaporés sous pression réduite, puis deux extractions à l'acétate d'éthyle de la phase aqueuse sont
25 réalisées. On ajoute à la phase aqueuse une solution d'acide citrique 10% jusqu'à pH6. Cette phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle puis on rassemble les dernières phases organiques et les sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite
30 on obtient le 3-[1-[5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-benzoxo-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol sous forme d'un solide blanc (4.36 g, 91%). [M+H⁺]=654.6.

35 EXEMPLE 7

3-[1-[5-(morphol-4-yl)carbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininyl
aminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-
propanol et son tritrifluoroacétate

Une solution de 0.1g de 3-[1-[5-hydroxycarbonylpyridi-2-yl]-
5 4-piperidininyl-tert-butoxycarbonylaminométhyl]-1-[(4-
benzoxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol (0.15 mmol) de
0.04g de 1-hydroxy benzotriazole (0.3 mmol) de 0.06g de 1-
éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl) carbodiimide (0.3 mmol) de
0.45 mL de triéthylamine et de 0.04 mL de morpholine (0.45
10 mmol) dans 10mL de dichlorométhane est mise sous agitation
pendant 21 heures. De l'eau est ajoutée et la phase organique
est lavée trois fois à l'eau. Les phases organiques sont
séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression
réduite. Le brut réactionnel dans 5 mL d'acide
15 trifluoroacétique est ensuite chauffée pendant 7 heures à
60°C, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression
réduite. Le 3-[1-[5-(morphol-4-yl) carbonylpyridi-2-yl]-4-
piperidininylaminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-
phénoxy]-2-propanol est obtenu sous forme de
20 tritrifluoroacétate (0.20 g, 17%) après purification sur
HPLC/MS préparative et évaporation des solvants. Appareils :
Deux pompes Shimatzu LC8 couplées à un spectromètre de masse
API 100 PE sciex. Un contrôleur SCL-10A. Un injecteur-
collecteur de fractions Gilson 215.

25 Phase stationnaire : YMC-Guardpack ODS, 50x20mm, S-5µm, 120A

Phase mobile : Eluant A : H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

Eluant B : H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

Débit : 30mL/min

Gradient d'élution :

30

t (en min)	%A	%B
0	90	10
3	90	10
11	10	90

13	10	90
----	----	----

TR = 4.81 min, $[M+H^+]=533.7$.

Le produit purifié a été analysé par HPLC aux conditions suivantes.

- 5 Appareils : Deux pompes Shimatzu LC8 couplé à un détecteur UV SPD10-A et à un spectromètre de masse API 100 PE sciex . Un contrôleur SCL-10A. Un injecteur-collecteur de fractions Gilson 215.

Phase stationnaire : YMC-Pack FL-ODS, 50x4.6mm, S-5 μ m, 120A

- 10 Phase mobile : Eluant A : H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

Eluant B : H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

Débit : 3mL/min

Gradient d'élution :

t (en min)	%A	%B
0	90	10
1	90	10
9	10	90
10	10	90

15

TR = 3.40 min, $[M+H^+]=533.7$.

EXEMPLE 8

- 20 3-[1-[5-(2-methoxybenzyl)aminocarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininy laminométhyl]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant la 2-methoxybenzylamine au lieu de la morpholine on obtient le composé du titre.

- 25 TR = 4.87 min, $[M+H^+]=583.5$.

PRÉPARATION 13

4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-phénol, p-méthoxybenzoate (pmb)

Une solution de 1 g de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-phénol (3.85 mmol) de 0.185 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (4.6 mmol) et de 0.678 mL de 4-méthoxychlorobenzyle (5 mmol) dans 20 mL de diméthylformamide est mis sous agitation pendant 2 heures. De l'eau est ajoutée, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol, pmb est obtenu sous forme d'un solide blanc (1.6 g, 88%) après trituration dans du pentane, filtration et séchage sous vide. $[M+H^+]=383.3$.

PRÉPARATION 14

4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol, pmb

Une solution de 0.4 g de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-phénol pmb (1.05 mmol) dans 40 mL de tétrahydrofurane est refroidit à -50°C , puis 0.784 mL d'une solution dimolaire de di-isopropylamidure de lithium (1.57 mmol) dans le tétrahydrofurane est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 minutes, et 0.13 mL d'iodure de méthyle (1.1 mmol) est ajouté. Après 15 minutes d'agitation, du méthanol est ajoutée et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol, pmb est obtenu sous forme d'un solide blanc (0.3 g, 72%) après purification sur gel de silice (40g SiO_2 , éluant : heptane / acétate d'éthyle 4 / 1).

PRÉPARATION 15

4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol

Une solution de 0.3 g de 4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol, pmb (0.75 mmol) dans d'un mélange de 5mL d'acide trifluoroacétique et de 5mL de dichlorométhane est mis sous agitation à 0°C pendant 2 heures. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le 4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol (0.2 g, 95%) est obtenu sous forme d'un solide blanc après

purification sur gel de silice (10g SiO₂, éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 / 1). [M+H⁺]=277.4.

EXEMPLE 9

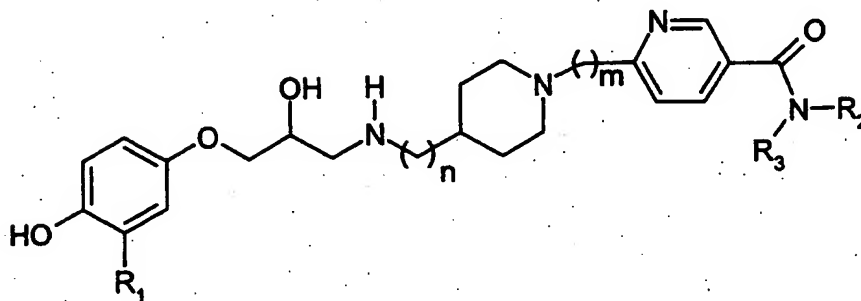
5 3-[1-[5-piperidin-1-ylcarbonylpyridi-2-yl]-4-piperidininylamino]-1-[(4-hydroxy-3-éthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son tritrifluoroacétate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le 4-benzyloxy-3-éthylsulfinyl-phénol au lieu du 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-phénol dans la préparation 6 on obtient le
10 composé du titre. TR = 4.47 mn, [M+H⁺]=531.3

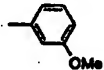
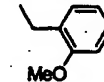
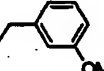

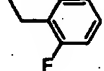
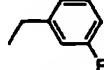
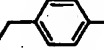
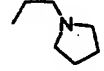
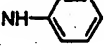
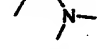
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les
15 propriétés chimiques de certains composés des exemples de formule (I) selon l'invention.






Tableau 1

20



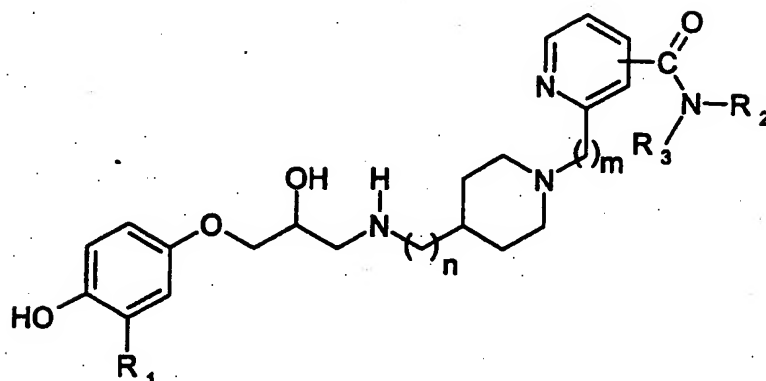
n	m	R ₁	R ₂	R ₃	[M+H] ⁺
0	0	S(O)Me	-(CH ₂) ₅ -		517.4
0	0	S(O)Me	H	CH ₂ -Ph	539.4
0	0	S(O)Me	H		555.3
0	1	S(O)Me	H	CH ₂ -Ph	553.2
0	1	S(O)Me	-(CH ₂) ₅ -		531.3

0	1	S (O) Me	H		569.4
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -O- (CH ₂) ₂ -		533.7
0	1	S (O) Me	H		583.5
0	0	S (O) Et	- (CH ₂) ₄ -		531.3
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -NH- (CH ₂) ₂ -		532.5
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -CHMe- (CH ₂) ₂ -		545.7
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -CH (CH ₂ Ph) - (CH ₂) ₂ -		621.6
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -CH (CONH ₂) - (CH ₂) ₂ -		574.5
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₄ -		517.4
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -CH (CH ₂ -NH ₂) - (CH ₂) ₂ -		560.4
0	1	S (O) Me	- (CH ₂) ₂ -NMe- (CH ₂) ₂ -		546.6
0	1	S (O) Me	H		583.5
0	1	S (O) Me	H		583.5
0	1	S (O) Me	H		571.5
0	1	S (O) Me	H		571.5
0	1	S (O) Me	H		571.5
0	1	S (O) Me	H	CH ₂ -CH=CH ₂	503.3
0	1	S (O) Me	H	CH ₂ -CH ₂ OH	507.5
0	1	S (O) Me	H	CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	521.6
0	1	S (O) Me	H	OCH ₃	493.4
0	1	S (O) Me	CH ₃	OCH ₃	507.5
0	1	S (O) Me	H		560.4
0	1	S (O) Me	H		554.4
0	1	S (O) Me	H		534.3
0	1	S (O) Me	H	- (CH ₂) ₄ -CH ₃	533.4
0	1	S (O) Me	H	- (CH ₂) ₅ -CH ₃	547.5

0	1	S(O)Me	H		533.4
0	1	S(O)Me	H		503.3
0	1	S(O)Me	H		517.4
0	1	S(O)Me	H		531.6
0	1	S(O)Me	H		545.4
0	0	S(O)nPr	-(CH ₂) ₄ -		545.4
0	0	S(O)nBu	-(CH ₂) ₄ -		559.5
0	0	S(O)-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-(CH ₂) ₄ -		561.6
0	0	S(O)-(CH ₂) ₃ -Ph	-(CH ₂) ₄ -		621.6

REVENDICATIONS

5 1. Phénoxypropanolamines de formule (I)



dans laquelle

10 R_1 représente un hydrogène, un groupe $-S(O)_z-(C_1-C_4)Alk-R'$,
(R' étant H, phényle ou $(C_1-C_4)alcoxy$), $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$,
 $NHCO(C_1-C_4)Alk$;

m et n sont chacun indépendamment 0, 1 ou 2 ;

15 R_2 et R_3 représentent indépendamment un hydrogène, un groupe
 $(C_5-C_6)alkyle$, $(C_3-C_6)cycloalkyle$, $(C_1-C_4)alcoxy$, hydroxy(C_1-
 $C_4)alkyle$, $(C_1-C_4)alcoxy-(C_1-C_4)alkyle$, mono- ou di- $(C_1-C_4)Alk-$
amino($C_1-C_4)alkyle$, pyrrolidino($C_1-C_4)alkyle$, phénylamino,
 $(C_2-C_4)alkenyle$, un groupe aromatique ou hétéroaromatique
substitué ou non par un groupe R_4 , un groupe aralkyle ou
hétéroaralkyle substitué ou non par un groupe R_4 ; R_2 et R_3 ne
20 pouvant représenter simultanément l'hydrogène ;

R_2 et R_3 peuvent aussi ensemble constituer un cycle saturé ou
insaturé de 3 à 8 atomes pouvant porter un substituant $(C_1-$
 $C_4)alkyle$, amino($C_1-C_4)alkyle$, carbamoyle ou benzyle, ;

25 R_4 représente un hydrogène ou un halogène, un groupe $-CO(C_1-$
 $C_4)Alk$ ou un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$; un groupe $(C_1-C_4)Alk$,
un groupe $(C_1-C_4)alkoxy$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-$
 CN , $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

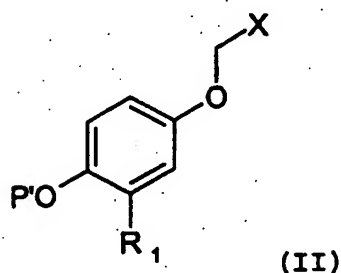
z est 1 ou 2 ;

et leurs sels ou solvates.

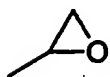
2. Composés selon la revendication 1, de formule (I) où le groupe CONR_2R_3 est en position 5 de la pyridine.

3. Composés selon la revendication 1, de formule (I) où m est zéro.

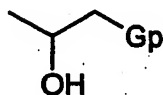
4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



15 dans laquelle R_1 est tel que indiqué dans la formule (I), P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b)



(a)

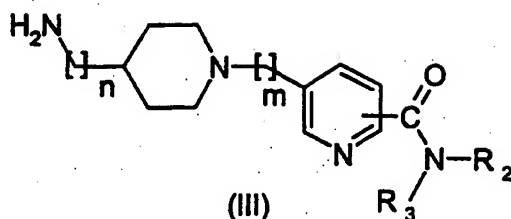


(b)

20

où Gp est un groupe partant tel que le tosylate, le mésylate ou un halogène,

avec une amine de formule (III)



où n , m , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),
en clivant le groupe P' selon les méthodes usuelles et
5 éventuellement on transforme le composé de formule (I) ainsi
obtenu en un de ses sels.

5. Composition pharmaceutique comprenant en tant que
principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une
10 des revendications 1 à 3, ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

6. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1
à 3 pour la préparation de médicaments indiqués dans le
15 syndrome du colon irritable, ou à action modulatrice de la
mobilité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-
diabétique, psychotrope, anti-glaucomateuse, cicatrisante,
antidépresseur, tocolytique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/03559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 A61K31/4545 A61K31/4523 A61P1/00 C07D401/14
C07D211/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 January 1986 (1986-01-30) examples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 January 1986 (1986-01-15) cited in the application	1,5,6
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 February 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cited in the application examples 19,26	1,5,6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2001

Date of mailing of the international search report

02/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03559

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 095 454 A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 November 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, line 7 - line 8	1,5
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) claims 1,5	1,5
P,X	WO 99 65895 A (MARSAULT ERIC ; SANOFI SYNTHELABO (FR); CROCI TIZIANO (IT); GUZZI U) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3524955 A	30-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
		CH 665208 A	29-04-1988
		FR 2567885 A	24-01-1986
		GB 2163150 A, B	19-02-1986
		IT 1200092 B	05-01-1989
		JP 61037765 A	22-02-1986
EP 0095454 A	30-11-1983	AT 378191 A	25-06-1985
		AT 375654 B	27-08-1984
		AT 375360 B	25-07-1984
		AT 129883 A	15-11-1984
		AU 566107 B	08-10-1987
		AU 1440983 A	17-11-1983
		CA 1233181 A	23-02-1988
		CS 235344 B	15-05-1985
		DD 209831 A	23-05-1984
		DK 210483 A	14-11-1983
		JP 58206581 A	01-12-1983
		NO 831680 A	14-11-1983
		PL 241918 A	24-04-1985
		PL 250855 A	16-07-1985
		PL 250856 A	16-07-1985
		AT 188882 A	15-01-1984
		CS 235321 B	15-05-1985
		DD 209831 C	18-12-1985
		AT 467182 A	15-12-1983
US 5627196 A	06-05-1997	AU 718875 B	20-04-2000
		AU 4651696 A	07-08-1996
		BR 9607077 A	18-11-1997
		CA 2210220 A	25-07-1996
		CZ 9702207 A	18-02-1998
		EP 0722941 A	24-07-1996
		FI 973024 A	16-07-1997
		HU 9901099 A	28-07-1999
		JP 10512861 T	08-12-1998
		NO 973281 A	08-09-1997
		NZ 301161 A	28-10-1999
		PL 321851 A	22-12-1997
		TR 9700644 T	21-01-1998
		US 6172073 B	09-01-2001
		WO 9622290 A	25-07-1996
		US 5741789 A	21-04-1998
		US 5576321 A	19-11-1996
		US 5614523 A	25-03-1997
		US 5789402 A	04-08-1998
WO 9965895 A	23-12-1999	FR 2780057 A	24-12-1999
		AU 4048299 A	05-01-2000
		EP 1087961 A	04-04-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar .ternationale No

PCT/FR 00/03559

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/04 A61K31/4545 A61K31/4523 A61P1/00 C07D401/14
C07D211/58

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 janvier 1986 (1986-01-30) exemples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 janvier 1986 (1986-01-15) cité dans la demande	1,5,6
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 février 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cité dans la demande exemples 19,26	1,5,6
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 avril 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/03559

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 095 454 A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 novembre 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, ligne 7 - ligne 8	1,5
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 mai 1997 (1997-05-06) revendications 1,5	1,5
P,X	WO 99 65895 A (MARSAULT ERIC ; SANOFI SYNTHELABO (FR); CROCI TIZIANO (IT); GUZZI U) 23 décembre 1999 (1999-12-23) le document en entier	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar internationale No

PCT/FR 00/03559

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 3524955 A	30-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
		CH 665208 A	29-04-1988
		FR 2567885 A	24-01-1986
		GB 2163150 A, B	19-02-1986
		IT 1200092 B	05-01-1989
		JP 61037765 A	22-02-1986
EP 0095454 A	30-11-1983	AT 378191 A	25-06-1985
		AT 375654 B	27-08-1984
		AT 375360 B	25-07-1984
		AT 129883 A	15-11-1984
		AU 566107 B	08-10-1987
		AU 1440983 A	17-11-1983
		CA 1233181 A	23-02-1988
		CS 235344 B	15-05-1985
		DD 209831 A	23-05-1984
		DK 210483 A	14-11-1983
		JP 58206581 A	01-12-1983
		NO 831680 A	14-11-1983
		PL 241918 A	24-04-1985
		PL 250855 A	16-07-1985
		PL 250856 A	16-07-1985
		AT 188882 A	15-01-1984
		CS 235321 B	15-05-1985
		DD 209831 C	18-12-1985
		AT 467182 A	15-12-1983
US 5627196 A	06-05-1997	AU 718875 B	20-04-2000
		AU 4651696 A	07-08-1996
		BR 9607077 A	18-11-1997
		CA 2210220 A	25-07-1996
		CZ 9702207 A	18-02-1998
		EP 0722941 A	24-07-1996
		FI 973024 A	16-07-1997
		HU 9901099 A	28-07-1999
		JP 10512861 T	08-12-1998
		NO 973281 A	08-09-1997
		NZ 301161 A	28-10-1999
		PL 321851 A	22-12-1997
		TR 9700644 T	21-01-1998
		US 6172073 B	09-01-2001
		WO 9622290 A	25-07-1996
		US 5741789 A	21-04-1998
		US 5576321 A	19-11-1996
		US 5614523 A	25-03-1997
		US 5789402 A	04-08-1998
WO 9965895 A	23-12-1999	FR 2780057 A	24-12-1999
		AU 4048299 A	05-01-2000
		EP 1087961 A	04-04-2001